原 著

乳癌の所属リンパ節転移部位と予後

—転移部位と転移個数のどちらが予後とより関連しているか?—

神奈川県立がんセンター外科2科

麻 賀 太 郎 増 沢 千 尋 吉 田 明

乳癌の所属リンパ節のうちI群とII群(乳癌取り扱い規約による)についてリンパ節転移の進展形式と、転移部位あるいは転移個数のどちらがより予後に関連するかについて検討した。1975~1987年に手術をおこなった1340例を対象とした。このうちI群のみ転移の認められた症例は435例、II群のみ7例、I+II群124例であった。1) I+II群例について鎖骨下リンパ節と腋窩リンパ節の転移個数をみると腋窩リンパ節転移個数が増えるにしたがって鎖骨下リンパ節転移個数も増えるという関係がみられた。2) 各群転移例について転移個数(n)を $1 \leq n \leq 3$, $4 \leq n \leq 9$, $10 \leq n$ に分けて生存率を比較したが差は認められなかった。さらに転移部位と転移個数についての多変量解析(Coxの比例ハザードモデル)を行ったところ転移個数がより重要な予後因子であった。以上の結果からリンパ節転移は原則的にはI群⇒II群へと進展し、転移部位の違いによる生存率に差はなく、転移個数が予後に関連した。

索引用語: 乳癌の予後, リンパ節転移部位, リンパ節転移個数

はじめに

乳癌取り扱い規約¹⁾によれば、乳癌所属リンパ節はI群、II群、III群に分けられており各群のリンパ節のうち1個でも転移がみつければnのgradeが変わることになりリンパ節転移部位の解剖学的位置が重要視されている。このことは従来より、リンパ節転移はI群⇒II群⇒III群へと進展すると考えられてきたためと思われる。しかし、近年乳癌のリンパ節転移に関する考え方に変化が生じて来ている。Fisher²⁾は乳癌の腫瘍細胞の拡がり解剖学的に規則正しく進展するのではなく、その拡がり方にはきまった機序はないと述べている。そこで腫瘍細胞の拡がりのひとつであるリンパ節転移についてその進展形式をみることにより、このような新しい乳癌のbiologyについての考え方を検討した。また、同様な観点から転移リンパ節の解剖学的部位とリンパ節転移個数のどちらが予後により関連するのかについても検討した。

対象と方法

1975年~1987年に当センターでI群(腋窩リンパ節, Rotterリンパ節)+II群(鎖骨下リンパ節, Halstedリ

ンパ節)以上のリンパ節郭清を行った乳癌手術例1,340例を対象とした。このうちn0は756例、I群のみ転移の認められた症例は435例、II群のみは7例(いずれも転移個数は3個以内)、I+II群に転移が認められた症例は124例であった。検討方法はI群とII群のリンパ節転移個数の関係を見ることにより、リンパ節転移の進展形式を検討した。また、I群あるいはII群リンパ節転移例の生存率および転移個数別の生存率を検討し、更に多変量解析を行うことにより転移部位と転移個数のどちらがより予後と相関するかについて検討した。

生存率は累積生存率で表し、生存率の有意性の検定はlogrank検定によった。多変量解析はCoxの比例ハザードモデルを用いて行った。またt検定、 χ^2 検定も必要に応じて行った。

結 果

1) I群とII群ともにリンパ節転移が認められた症例の鎖骨下リンパ節転移個数と腋窩リンパ節転移個数の関係(表1)

表1は鎖骨下リンパ節転移個数と腋窩リンパ節平均転移個数の関係を示した。鎖骨下リンパ節が1~2個の場合、腋窩リンパ節平均転移個数は 11.6 ± 9.0 で、鎖骨下リンパ節が3~4個の場合は 15.9 ± 11.3 となり、

表1 I+II群(+)例の鎖骨下転移個数と腋窩転移個数の関係

	鎖骨下リンパ節転移個数		
	1~2 (69例)	3~4 (29例)	5~(26例)
腋窩平均リンパ節転移個数	11.6 ± 9.03	15.86 ± 11.3	21.5 ± 17.8

*p=0.05, **p=0.01

表2 I群に転移がなくII群のみ転移(+)例の全例表

	年齢	n 例数	t (cm)	ly	組織型	占居部位	生検の有無
1	51	1	1.1-2.0	+	特殊	外上	あり
2	69	1	3.1-4.0	+	硬	外上	なし
3	51	1	2.1-3.0	+	硬	外上	なし
4	43	3	1.1-2.0	+	硬	外上	あり
5	45	1	2.1-3.0	#	充実	外上	なし
6	39	1	2.1-3.0	+	充実	外上	なし
7	53	1	1.1-2.0	0	充実	内上	なし

t: 組織学的腫瘍径, ly: リンパ管侵襲

鎖骨下リンパ節が5個以上となると、腋窩リンパ節平均転移個数は21.5±17.8となる。すなわち、鎖骨下リンパ節転移個数が増えるに従って腋窩リンパ節の平均転移個数も増加した。この結果からみるとリンパ節転移は原則的にはI群からII群に進展するという関係がみられた。

2) I群に転移がなくII群のみ転移の認められた症例(表2)

I群に転移がなくII群のみ転移の認められる症例はskip metastasisと呼ばれている³⁾。skip metastasisは7例みとめられ、これは全転移症例中の1.2%(7/566)に相当した。表2に全症例を示した。リンパ節転移個数は1個のみが6例、3個が1例とtotalの転移個数はすくなかった。skip metastasis症例の臨床的特徴を調べるため、年齢、癌の組織学的大きさ(t)cm、リンパ管侵襲(ly)、組織型、癌の占居部位、生検の有無について当センターの乳癌全症例と比較したが、差は認められなかった。

図1 I群のみ(+), II群のみ(+), I+II群(+)
の生存率表3 I群のみ(+), II群のみ(+), I+II群(+)
のリンパ節転移個数

	リンパ節転移個数			計
	1 ≤ n ≤ 3	4 ≤ n ≤ 9	10 ≤ n	
I群のみ	284 (65.4%)	100 (23.0%)	51 (11.7%)	435
II群のみ	7 (100%)	0	0	7
I+II群	9 (7.3%)	29 (23.4%)	86 (69.3%)	124

χ²検定 p=0.01

3) 各群(I群のみ, II群のみ, I+II群)のリンパ節転移例の生存率(図1)

図1にI群のみ転移例、II群のみ転移例、I群とII群の両方に転移が認められた症例の累積生存率を示した。I群のみ転移例の10年生存率は60.5%、II群のみ転移例は68.5%、I+II群は30.9%であり、I群のみ転移例とI+II群転移例の間には有意差が認められた。この結果はI群のみならず、II群にも転移が認められると予後が悪くなり、一見リンパ節転移部位の解剖学的位置が重要であることを示しているように見える。しかし、各群転移例のリンパ節転移個数には著しい差が認められた(表3)。すなわち、各群転移例のリンパ節転移個数をみると、I群のみ転移例は1~3個が284例(65.3%)、4~9個が100例(23.0%)、10個以上は51例(11.7%)であった。II群のみ転移例は全例1~3個であった。これに対してI+II群転移例は1~3個9例(7.3%)、4~9個29例(23.4%)、10個以上86例(69.3%)であり、各群の転移個数の分布に

図2 I群のみ(+), II群のみ(+), I+II群(+)
のうち、転移個数が1～3個の生存率

図3 I群のみ(+), I+II群(+), のうち、転移個数
が4～9個の生存率

は有意差を認めた ($p=0.01$). したがって真の意味での解剖学的転移部位と転移個数のどちらがより予後と関連するのかをしらべるためには転移個数を揃えて部位別に比較する必要があると考えた。以下の検討は各群転移例についてリンパ節転移個数を揃えて比較した。

4) I群のみ転移例, II群のみ転移例, I+II群転移例のうち、転移個数が1～3個の生存率(図2)

I群のみの10生存率, 69.3%, II群のみ68.5%, I+II群44.1%であったが、いずれの群の間にも有意差はなかった。なお、原発巣最大径(cm)はそれぞれ、I群のみ: 3.0 ± 4.1 , II群のみ: 2.3 ± 0.7 , I+II群: 3.2 ± 2.3 で各群間に差はなかった。nの平均個数はそれぞれ順に、 1.6 ± 0.8 , 1.2 ± 0.7 , 2.1 ± 0.9 で各群間に差はみとめられなかった。

5) I群のみ転移例, I+II群転移例のうち、転移個数が4～9個の生存率(図3)

I群のみの10生存率, 51.7%, I+II群は47.3%で両群間に差は認められなかった。原発巣最大径(cm)はそれぞれI群のみ: 3.4 ± 1.8 , I+II群: 4.08 ± 2.40 で差はなかった。しかし、nの平均個数はそれぞれ順に 5.5 ± 1.6 , 6.7 ± 1.7 でI+II群転移例が有意に多かった ($p=0.01$)。

6) I群のみ転移例, I+II群転移例のうち、転移個数が10個以上の生存率(図4)

I群のみの10生存率, 30.3%, I+II群は24.1%で両群間に差は認められなかった。原発巣最大径(cm)はそれぞれI群のみ: 4.8 ± 2.6 , I+II群: 4.8 ± 2.4 で差は認められなかった。しかし、nの平均個数はそれぞれ

図4 I群のみ(+), I+II群(+), のうち、転移個数
が10個以上の生存率

表4 多変量解析 (Coxの比例ハザードモデル)

予後因子	最尤推定値	標準誤差	カイ二乗値	P値
初診時年齢	0.010383	0.005798	3.206712	0.073322
転移個数	0.039785	0.006209	41.051680	<0.000001
転移部位	0.141245	0.083937	2.831706	0.092407
t分類	0.362163	0.105695	11.740879	0.000607

転移部位(I群のみ, II群のみ, I+II群), t分類(t1, t2, t3+t4)

れ順に 18.8 ± 9.4 , 22.7 ± 9.7 でI+II群が有意に多かった ($p=0.05$)。

7) 多変量解析(表4)

リンパ節転移陽性の全症例566例について初診時年齢, 転移個数, 転移部位(I群のみ, II群のみ, I+II群), t分類(t1, t2, t3+t4)の予後因子4項目につ

いてCoxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。表4に示すように転移部位より転移個数の方が予後因子としては重要であった。

考 察

乳癌のリンパ節転移は腋窩リンパ節から鎖骨下リンパ節へと解剖学的に規則的に広がっていくと信じられてきた⁴⁾⁵⁾。また日本乳癌研究会の取り扱い規約でも乳癌の所属リンパ節は腫瘤からみて近位から遠位へと3群に分類されている。すなわちI群は腋窩リンパ節とRotterリンパ節(内側:胸骨旁リンパ節)、II群は鎖骨下リンパ節とHalstedリンパ節(外側:胸骨旁リンパ節)、III群は鎖骨上リンパ節である。そして、各群のリンパ節に1個でも転移リンパ節があればそれぞれn1, n2, n3, となりnのgradeがかわり、術後の病期(tnm)にも影響を及ぼすことになり、解剖学的な転移部位がきわめて重要視されているといえよう。しかし、転移リンパ節の解剖学的部位(Level)は予後因子としては重要ではないとの報告も多い⁶⁾⁷⁾。さらに近年では、リンパ節転移そのものについての考え方に変化が生じて来ている。すなわち、リンパ節転移は解剖学的に近位から遠位へと向かうのではなく、部位とはあまり関係なく起こり、リンパ節郭清による治療の効果は乏しく、転移リンパ節の有無は予後予測の上から重要であるというFisherら²⁾の仮説である。Fisherはclinical randomized trialを行いその結果から自説のうらづけを行っている⁸⁾。このリンパ節転移に関する新しい考え方を検討するために、われわれはI群リンパ節である腋窩リンパ節とII群リンパ節である鎖骨下リンパ節の関係を調べた。その結果腋窩リンパ節転移個数が増えるにしたがって鎖骨下リンパ節の転移個数も増加するという関係がみられた。この結果からみると乳癌のリンパ節転移は原則的にはI群⇒II群へと進展するものと考えられる。この結果は従来のHalstedの考えを支持するものと言えよう。しかし、I群には転移を認めず、II群にのみ転移の認められたいわゆるskip metastasisとよばれる症例もごく少数ではあるが存在し、又腋窩リンパ節転移個数よりも鎖骨下リンパ節個数の方が多い症例も認められている。このことから、リンパ節転移は全症例が解剖学的に規則正しく進展するものではないことも見いだされた。このうちskip metastasisをおこした症例についてみると、totalのリンパ節転移個数は少なくその予後も悪いものではなかった。これはRosen, P.P.が報告したskip metastasisの症例と同様な傾向であった³⁾。

次にリンパ節転移部位は予後因子として重要か、否かを検討するために転移部位と予後との関連をリンパ節転移個数をそろえて検討した。転移個数を1~3個、4~9個、10個以上にわけて比較したがいずれも転移部位の解剖学的な差異と予後の間には有意差は認められなかった。このことは、Fisherの腫瘍細胞の拡がり解剖学的に規則正しく進展して行くものではないとの説を支持するものともいえよう。さらに、転移部位と転移個数についての多変量解析でも転移個数がより重要な予後因子であった。このことから乳癌手術においてI群とII群の郭清を行うならば、I群とII群の区別は予後を考える場合分ける必要はなく、転移個数のみでわけるのが予後を最もよく反映するものと考えられる。

結 語

I群+II群以上のリンパ節郭清を行った乳癌症例1,340例を対象に、リンパ節転移の進展形式とリンパ節転移部位あるいは転移個数のどちらがより予後に関連するのかについて検討し以下の結果が得られた。

1) 鎖骨下リンパ節と腋窩リンパ節の転移個数をみると腋窩リンパ節転移個数が増えるにしたがって鎖骨下リンパ節転移個数も増えるという関係がみられ、リンパ節転移は原則的にはI群⇒II群に進展するものと考えられた。

2) 各群転移例(I群のみ(+), II群のみ(+), I+II群(+))について転移個数別に生存率を比較すると差は認められなかった。さらに、転移部位と転移個数についての多変量解析でも転移個数がより重要な予後因子であった。このことから乳癌手術においてI群とII群の郭清を行うならば、I群とII群の区別は予後を考える場合重要ではなく、転移個数のみで分けるのが予後を最もよく反映するものと考えられる。

文 献

- 1) 乳癌研究会編: 臨床・病理。乳癌取扱規約, 第11版, 金原出版, 東京, 1992, p6-10
- 2) Fisher B: A commentary on the role of the surgeon in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1: 17-26, 1981
- 3) Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, et al: Discontinuous or skip metastases in breast carcinoma. Ann Surg 197: 276-283, 1983
- 4) Berg JW: The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. Cancer 8: 776-778, 1955

- 5) Robbins GF, Berg J: Curability of patients with invasive breast carcinoma based on a 30 year study. *World J Surg* 1: 284—286, 1977
- 6) Smith JA, Gamez-Araujo J, Gallager HS, et al: Carcinoma of the breast. Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer* 39: 527—532, 1977
- 7) Barth RJ, Danforth D, Venzon D, et al: Level of axillary involvement by lymph node metastasis from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 126: 574—577, 1991
- 8) Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al: Five-year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of early breast cancer. *N Engl J Med* 312: 665—673, 1985

THE LOCALIZATION AND THE NUMBER OF LYMPH NODE METASTASIS IN
BREAST CANCER AS A PREDICTOR OF PROGNOSIS —WHICH
PROVIDES A MORE SIGNIFICANT IMPLICATION FOR
THE PROGNOSIS OF BREAST CANCER?—

Taroh ASAGA, Chihiro MASUZAWA and Akira YOSHIDA

Second Division, Department of Surgery, Kanagawa Cancer Center Hospital

The regional lymph nodes of the breast are classified into class I and class II (according to Japanese Breast Cancer Society), and we studied the development pattern of lymph node metastasis in breast cancer and which is the prominent contributor for prognosis, the localization or number of metastatic lesions. Subjects were 1,340 patients operated on for breast cancer at the hospital from 1975 to 1987. Of 1,340 patients, 435 patients had metastasis only in the class I lymph nodes (group 1). 7 patients in the class II lymph nodes (group 2), and 124 patients in both the class I and II lymph nodes (group 3).

A relation that metastatic node in class II increased in proportion as metastatic node increased in class I was observed. The 10-year survival rates of group 1, 2 and 3 were compared in the specific subgroup for the number of metastatic nodes ($1 \leq n \leq 3$, $4 \leq n \leq 9$, $10 \leq n$). There was no significant difference in three subgroups. In Cox's multivariate analysis, the number of metastatic node was more significant prognostic factor than the localization of metastatic node.

From the above results, we conclude that lymph node metastasis develops from class I to class II in principle, and the difference in the localization of metastatic node was not related to the survival but number of metastatic nodes.